

PCT

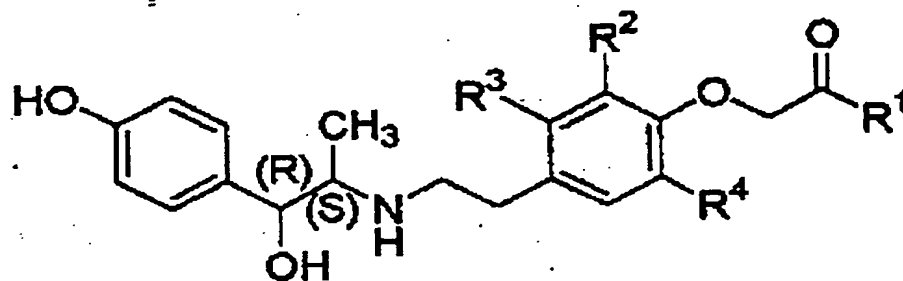
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 217/60, 255/59, 235/60, 233/43, 235/06, A61K 31/215, 31/195</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/02846</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月20日(20.01.00)</p>									
<table border="0"> <tr> <td data-bbox="164 394 781 472"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03611</p> </td> <td data-bbox="781 394 1455 472"> <p>村仲秀幸(MURANAKA, Hideyuki)[JP/JP] 〒399-8201 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1 ラスカサス安曇野305 Nagano, (JP)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="164 472 781 514"> <p>(22) 国際出願日 1999年7月5日(05.07.99)</p> </td> <td data-bbox="781 472 1455 514"> <p>佐藤正明(SATO, Masaaki)[JP/JP] 〒390-1702 長野県南安曇郡梓川村大字梓5055-76 Nagano, (JP)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="164 514 781 588"> <p>(30) 優先権データ 特願平10/228501 1998年7月8日(08.07.98)</p> </td> <td data-bbox="781 514 1455 588"> <p>赤羽増夫(AKAHANAE, Masuo)[JP/JP] 〒390-0221 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP)</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="164 588 781 1003"> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 田中信之(TANAKA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒399-8204 長野県南安曇郡豊科町大字高家3710-50 Nagano, (JP) 玉井哲郎(TAMAI, Tetsuro)[JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9 Nagano, (JP) 向山晴信(MUKAIYAMA, Harunobu)[JP/JP] 〒399-8301 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63 Nagano, (JP) 平林明仁(HIRABAYASHI, Akihito)[JP/JP] 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1707-4 ハイツ柏原A106 Nagano, (JP)</p> </td> <td data-bbox="781 588 1455 1003"> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03611</p>	<p>村仲秀幸(MURANAKA, Hideyuki)[JP/JP] 〒399-8201 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1 ラスカサス安曇野305 Nagano, (JP)</p>	<p>(22) 国際出願日 1999年7月5日(05.07.99)</p>	<p>佐藤正明(SATO, Masaaki)[JP/JP] 〒390-1702 長野県南安曇郡梓川村大字梓5055-76 Nagano, (JP)</p>	<p>(30) 優先権データ 特願平10/228501 1998年7月8日(08.07.98)</p>	<p>赤羽増夫(AKAHANAE, Masuo)[JP/JP] 〒390-0221 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP)</p>	<p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 田中信之(TANAKA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒399-8204 長野県南安曇郡豊科町大字高家3710-50 Nagano, (JP) 玉井哲郎(TAMAI, Tetsuro)[JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9 Nagano, (JP) 向山晴信(MUKAIYAMA, Harunobu)[JP/JP] 〒399-8301 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63 Nagano, (JP) 平林明仁(HIRABAYASHI, Akihito)[JP/JP] 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1707-4 ハイツ柏原A106 Nagano, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03611</p>	<p>村仲秀幸(MURANAKA, Hideyuki)[JP/JP] 〒399-8201 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1 ラスカサス安曇野305 Nagano, (JP)</p>										
<p>(22) 国際出願日 1999年7月5日(05.07.99)</p>	<p>佐藤正明(SATO, Masaaki)[JP/JP] 〒390-1702 長野県南安曇郡梓川村大字梓5055-76 Nagano, (JP)</p>										
<p>(30) 優先権データ 特願平10/228501 1998年7月8日(08.07.98)</p>	<p>赤羽増夫(AKAHANAE, Masuo)[JP/JP] 〒390-0221 長野県松本市里山辺1686-7 Nagano, (JP)</p>										
<p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 田中信之(TANAKA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒399-8204 長野県南安曇郡豊科町大字高家3710-50 Nagano, (JP) 玉井哲郎(TAMAI, Tetsuro)[JP/JP] 〒399-8101 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9 Nagano, (JP) 向山晴信(MUKAIYAMA, Harunobu)[JP/JP] 〒399-8301 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63 Nagano, (JP) 平林明仁(HIRABAYASHI, Akihito)[JP/JP] 〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1707-4 ハイツ柏原A106 Nagano, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>									
<p>(54)Title: PHENOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p>											
<p>(54)発明の名称 フェノキシ酢酸誘導体および当該誘導体を含有する医薬組成物</p>											
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>											
<p>(57) Abstract</p> <p>Novel phenoxyacetic acid derivatives represented by general formula (I), and pharmacologically acceptable salts thereof, which exhibit an excellent β_3-adrenergic receptor stimulating effect and are useful as preventive or therapeutic agents for obesity, hyperglycemia, diseases due to hyperkinesia of intestine, pollakiuria, urinary incontinence, depression, cholelithiasis or diseases due to hyperkinesia of biliary tract: wherein R¹ is hydroxyl or the like; one of R² and R³ is hydrogen, halogeno or the like, and the other thereof is hydrogen; and R⁴ is halogeno or the like.</p>											

BEST AVAILABLE COPY



本発明は、優れたβ₂-アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石又は胆道運動亢進に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な上記一般式で表される新規なフェノキシ酢酸誘導体及びその薬理的に許容される塩を提供する。

(但し、一般式で、R¹は水酸基等、R²及びR³はどちらか一方が水素原子、ハロゲン原子等であり、他方が水素原子であり、R⁴はハロゲン原子等である。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CC コーンゴ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI セントリビア
LK スリランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TH タイ
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

フェノキシ酢酸誘導体および当該誘導体を含有する医薬組成物

技 術 分 野

- 5 本発明は、医薬品として有用である新規なフェノキシ酢酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩に関するものである。

背 景 技 術

- 10 交感神経の β -アドレナリン受容体には β_1 、 β_2 および β_3 として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

- 15 例えば、 β_1 -アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 β_2 -アドレナリン受容体は主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、 β_3 -アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、胃、前立腺等にも存在することが知られており、当該受容体を介する刺激により脂肪の分解亢進作用、腸管運動の抑制作用、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている (Drugs of the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、Molecular Brain Research, 29巻, 369~375ページ (1995年)、European Journal of Pharmacology, 289巻, 223~228ページ (1995年)、Pharmacology, 51巻, 288~297ページ (1995年))。
- 20

- 25 また、最近、ヒト膀胱にも主として β_3 -アドレナリン受容体が存在し、 β_3 -アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱が弛緩することが報告されている (日本泌尿器科学会雑誌, 88巻, 2号, 183ページ (1997年)、Neurourology and Urodynamics, 16巻, 5号, 363~365ページ (1997年))。

これまでに多くの β_1 -アドレナリン受容体刺激薬および β_2 -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

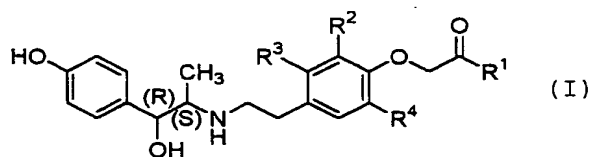
一方、 β_3 -アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に
 5 起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する
 疾患等の予防または治療薬としての有用性が見出されており、現在、優れた β_3 -
 アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究開発が盛んに行われているが、 β_3 -
 アドレナリン受容体刺激薬は上市されるには至っていない (Drugs of
 the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、E
 10 ur. J. Pharm. 219巻, 193~201ページ (1992年) 等)。

それ故、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬の開発が大いに望まれている。

より好ましくは、 β_1 および/または β_2 -アドレナリン受容体刺激作用に比し、
 強力な β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 β_1 および/また
 15 は β_2 -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦
 等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬
 の開発が望まれている。

発明の開示

20 本発明は、一般式



[式中の R^1 は水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノ
 またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^2 および R^3 はどちらか一方が水素原子、
 ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、他方が水素原子
 25 であり、 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、水酸基、
 低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノま

たはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基または一般式 —NHCO R^5 （式中の R^5 は水素原子または低級アルキル基である）で表される基であり、（R）が付された炭素原子はR配置の炭素原子を表し、（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す]で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療方法に関するものである。

本発明は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造のための、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

本発明は、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤としての使用に関するものである。

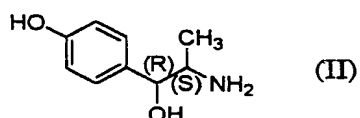
本発明は、医薬組成物の必須成分としての前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用を特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造方法に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

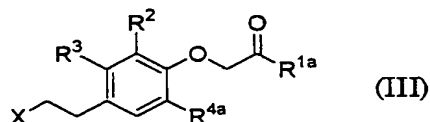
本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩が優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を成すに至った。

- 5 本発明において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいい、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分か
- 10 れ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分か
- 15 れ状のアルコキシ基をいい、アルアルコキシ基とはフェニル基、ナフチル基等のアリール基で置換された前記低級アルコキシ基をいい、モノまたはジ低級アルキルアミノ基とは同種または異種の前記低級アルキル基でモノまたはジ置換されたアミノ基をいい、ハロ低級アルキル基とは1～5個の同種または異種の前記ハロゲン原子で置換された前記低級アルキル基をいい、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基とは同種または異種の前記低級アルキル基でモノまたはジ置換されたカルバモイル基をいう。

- 本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、以下の方法により製造すること
- 20 ができる。例えば、本発明の化合物は、式

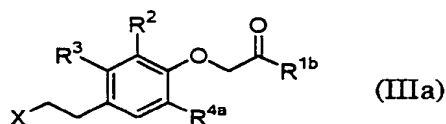


(式中の(R)が付された炭素原子および(S)が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表されるアミン化合物を、一般式



〔式中の R^{1a} は低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{4a} はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル基または一般式 $-NHCOR^5$ (式中の R^5 は前記と同じ意味をもつ) で表される基であり、 X は脱離基であり、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキル化剤を用いて N , N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下にアルキル化し、必要に応じ、常法に従い保護基を除去した後、所望により、エステル基またはアミド基を常法に従い加水分解することにより製造することができる。

また、前記一般式(I)で表される化合物において R^1 がアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基である化合物は、前記式(II)で表されるアミン化合物を一般式



15

(式中の R^{1b} は低級アルコキシ基であり、 R^2 , R^3 , R^{4a} および X は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキル化剤を用いて N , N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、 N , N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下にアルキル化し、必要に応じ、常法に従いアルアルコキシ基の水酸基への変換、保護基の除去を行った後、常法に従い、対応するアミン化合物を用いてアミド化することにより製造することができる。

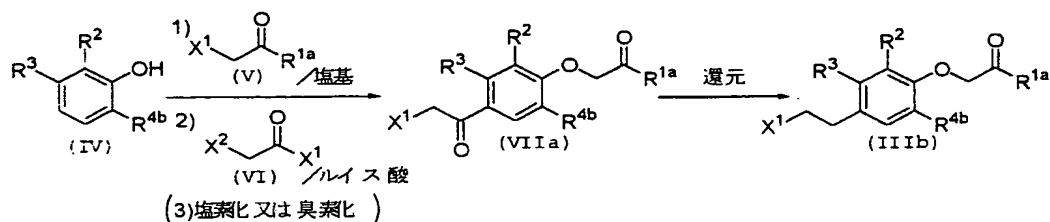
前記製造方法において出発原料として用いられる前記式(II)で表されるアミン化合物は、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法等により製造することができる (例えば、J. Med. Chem., 20 20 巻, 7号, 978~981 ページ (1977年))。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)または

(IIIa)で表される化合物の製造方法の例を以下に示す。

前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIb)で表される化合物は、下記の方法1に従い製造することができる。

方法 1



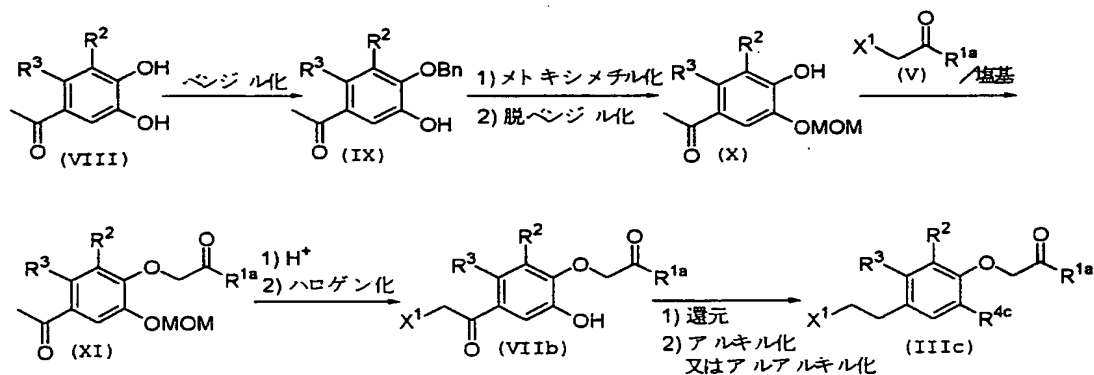
5

(式中の R^{4b} はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基またはアルアルコキシ基であり、 X^1 は塩素原子または臭素原子であり、 X^2 は水素原子、塩素原子または臭素原子であり、 R^{1a} 、 R^2 および R^3 は前記と同じ意味をもつ)

- 10 一般式(IV)で表されるフェノール誘導体を N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬と反応させてフェノール性水酸基をアルキル化した後、一般式(VI)で表される酸ハロゲン化物を用いてフリーデルクラフツ反応を行いベンゼン環をアシル化し、必要に応じアセチル基を常法に従い塩素化または臭素化して一般式(VIIa)で表される化合物を製造する。この一般式(VIIa)で表される化合物をトリエチルシラン等の還元剤を用いて還元することにより、一般式(IIIb)で表される化合物を製造する。
- 15

前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIc)で表される化合物は、下記の方法2に従い製造することができる。

方法 2



(式中の R^{4c} は低級アルコキシ基またはアルアルコキシ基であり、Bn はベンジル基を表し、MOM はメトキシメチル基を表し、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 および X^1 は前記
5 と同じ意味をもつ)

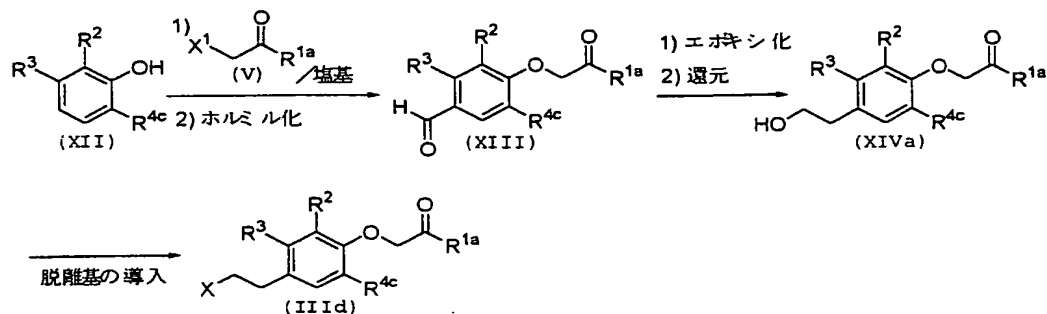
一般式(VIII)で表されるフェノール誘導体を、*N,N*-ジメチルホルムアミド中、炭酸リチウムの存在下にベンジルブロミドと反応させて、一般式(IX)で表される化合物を製造する。この一般式(IX)で表される化合物のもう一方のフェノール性水酸基をクロロメチルメチルエーテルを用いて保護した後、ベンジル基を常法に
10 従い除去して一般式(X)で表される化合物を製造する。

一般式(X)で表される化合物を、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬と反応させて、一般式(XI)で表される化合物を製造する。この一般式(XI)で表される化合物を酸性条件下で処理してメトキシメチル基を除去した後、常法に従いアセチル基にハロゲン原子を導入するか、一般式(XI)で表される化合物をピロリドンヒドロトリブロミド等を用いて酸性条件下で臭素化反応を行い、メトキシメチル基の除去と同時にアセチル基に臭素原子を導入し、一般式(VIIb)で表される化合物を製造する。
15

一般式(VIIb)で表される化合物をトリエチルシラン等の還元剤を用いて還元した後、フェノール性水酸基を常法に従いアルキル化またはアルアルキル化することにより、一般式(IIIc)で表される化合物を製造する。
20

前記一般式(III) または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIId)で表される化合物は、下記の方法3に従い製造することができる。

方法3

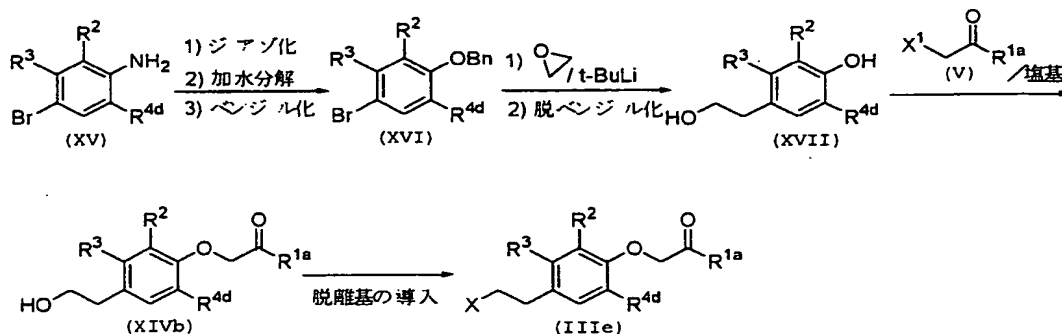


- 5 (式中の R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^{4c} 、 X および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

一般式(XII)で表されるフェノール誘導体を、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化した後、トリフルオロ酢酸およびヘキサメチレンテトラミンを用いてベンゼン環をホルミル化し、一般式(XIII)で表される化合物を製造する。続いてホルミル基を常法に従いエポキシ基に変換した後、常法に従いエポキシ基を還元的に開裂し、一般式(XIVa)で表される化合物を製造する。この一般式(XIVa)で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式(IIIId)で表される化合物を製造する。

- 15 前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIId)で表される化合物は、下記の方法4に従い製造することができる。

方法 4

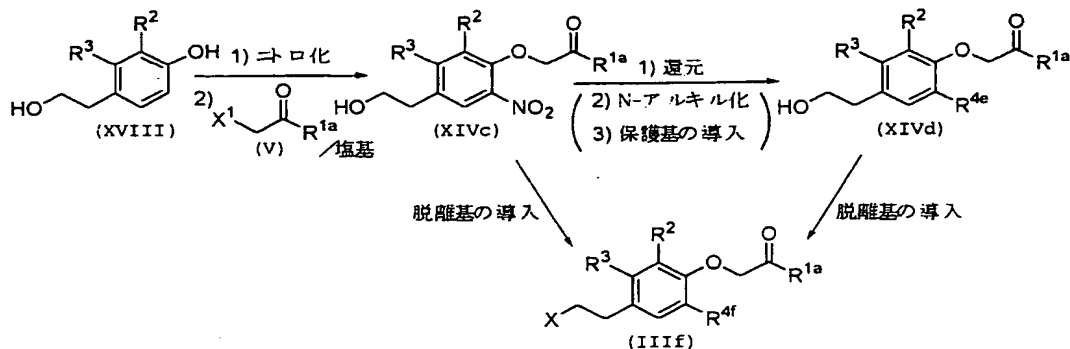


(式中の R^{4d} はハロゲン原子、低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X^1 および Bn は前記と同じ意味をもつ)

- 5 一般式(XV)で表されるアニリン誘導体を常法に従いジアゾ化した後、加水分解してフェノール誘導体に変換する。このフェノール誘導体をベンジルブロミド等のハロゲン化ベンジルを用いて常法に従いベンジル化し、一般式(XVI)で表される化合物を製造する。
- 10 一般式(XVI)で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、*tert*-ブチルリチウム等の強塩基の存在下にエチレンオキシドと反応させた後、常法に従いベンジル基を除去し、一般式(XVII)で表されるフェノール誘導体を製造する。この一般式(XVII)で表されるフェノール誘導体を N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に前記一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化し、一般式(XIVb)で表される化合物を製造する。この一般式(XIVb)で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換し、一般式(IIIe)で表される化合物を製造する。
- 15

前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIf)で表される化合物は、下記の方法5に従い製造することができる。

方法 5



- (式中の R^{1a} は保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{4f} はニトロ基、保護基を有するアミノ基、保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

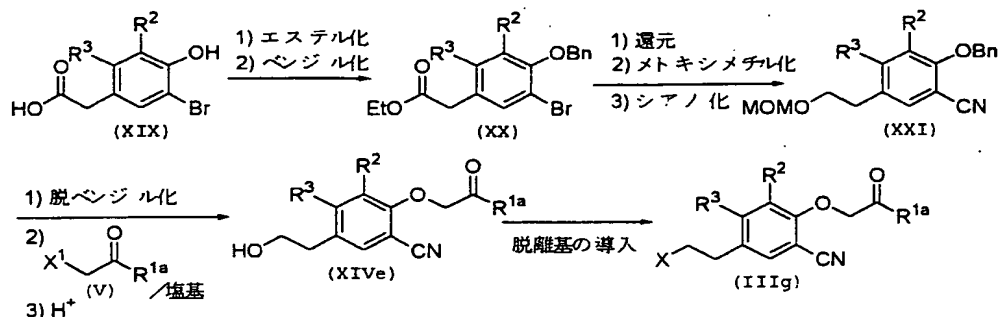
- 一般式(XVIII)で表されるフェノール誘導体を常法に従いニトロ化した後、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式(XIVc)で表される化合物を製造する。この一般式(XIVc)で表される化合物のニトロ基を常法に従い還元し、アミン化合物に誘導した後、所望に応じアミノ基のアルキル化、保護基の導入を行い、一般式(XIVd)で表される化合物を製造する。

- また、一般式(XIVd)の化合物において R^{1a} がジメチルアミノ基である化合物は前記一般式(XIVc)で表される化合物をホルムアルデヒドの存在下に、常法に従い接触還元を行うことによっても製造することができる。

ここで得られた一般式(XIVc)または(XIVd)で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式(IIIIf)で表される化合物を製造する。

- 前記一般式(III) または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIg)で表される化合物は、下記の方法6に従い製造することができる。

方法 6



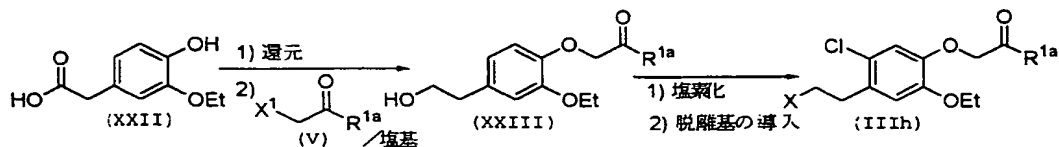
(式中の Et はエチル基であり、R^{1a}、R²、R³、X、X¹、Bn および MOM は前記と同じ意味をもつ)

- 5 一般式 (XIX) で表されるフェニル酢酸誘導体を常法に従いエステル化およびベンジル化して一般式 (XX) で表される化合物を製造する。一般式 (XX) で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元し、生成したアルコール性水酸基をクロロメチルメチルエーテルを用いて常法に従い保護した後、シアン化銅等を用いてベンゼン環をシアノ化し、一般式 (XXI) で表される化合物を製造する。

- この一般式 (XXI) で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去し、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化した後、更に、酸性条件下に処理してメトキシメチル基を除去し、
- 15 一般式 (XIVe) で表される化合物を製造する。この一般式 (XIVe) で表される化合物のアルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式 (IIIg) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIh) で表される化合物は、下記の方法 7 に従い製造することができる。

20 方法 7

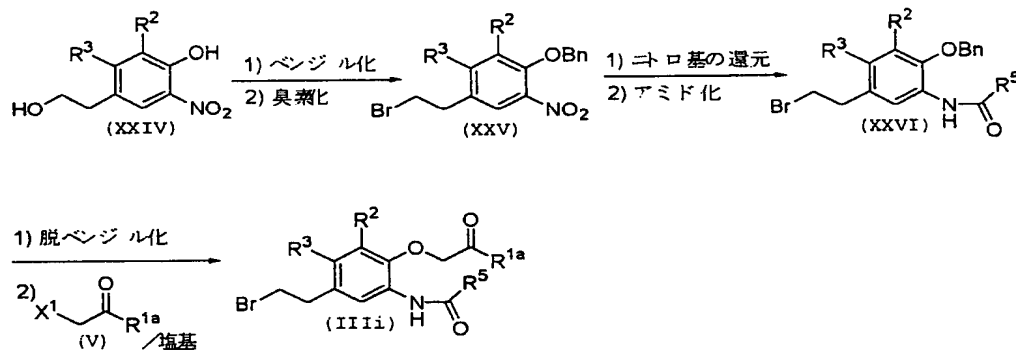


(式中の R^{1a} 、 X 、 X^1 および $E t$ は前記と同じ意味をもつ)

- 式(XXII)で表されるフェニル酢酸誘導体をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、ボランジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元した後、 N 、 N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式(XXIII)で表されるアルコール化合物を製造する。この一般式(XXIII)で表されるアルコール化合物を塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中、*tert*-ブチルハイポクロライト等の塩素化試薬を用いて反応を行った後、アルコール性水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより、一般式(IIIh)で表される化合物を製造する。

前記一般式(III) または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIi)で表される化合物は、下記の方法8に従い製造することができる。

方法8



15

(式中の R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X^1 および $B n$ は前記と同じ意味をもつ)

- 一般式(XXIV)で表されるフェニル誘導体のフェノール性水酸基を常法に従いベンジル化した後、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素を用いる臭素化反応によりアルコール性水酸基を臭素原子に変換し、一般式(XXV)で表される化合物を製造する。

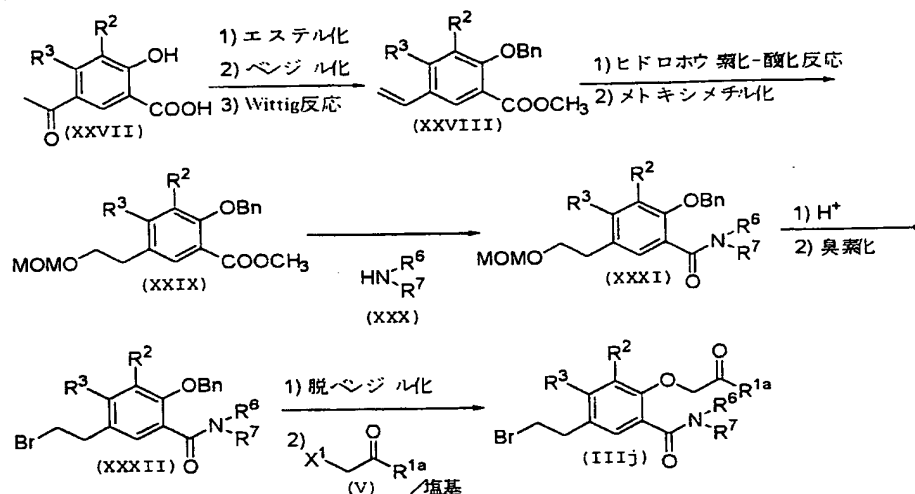
一般式(XXV)で表される化合物のニトロ基を常法に従い還元した後、酸ハロゲン化物、活性エステル等の反応性官能的誘導体を用いて、アミノ基をアミド基に

変換し、一般式 (XXVI) で表される化合物を製造する。この一般式 (XXVI) で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式 (V) で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化を行うこと

- 5 により、一般式 (IIIi) で表される化合物を製造する。

前記一般式 (III) または (IIIa) で表される化合物のうち、下図において一般式 (IIIj) で表される化合物は、下記の方法 9 に従い製造することができる。

方法 9



- 10 (式中の R^6 および R^7 は同じでも異なってもよくそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Bn および MOM は前記と同じ意味をもつ)

一般式 (XXVII) で表される安息香酸誘導体を常法に従いエステル化およびベンジル化した後、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド等を用いて Wittig

- 15 g 反応を行い、一般式 (XXVIII) で表されるスチレン誘導体を製造する。

一般式 (XXVIII) で表されるスチレン誘導体をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン等のホウ素試薬および過酸化水素等の過酸化物を用いてヒドロホウ素化-酸化法を行いアルコール誘導体とした後、クロロメチルメチルエーテルを用いてアルコール性水酸基

を保護し、一般式(XXIX)で表される化合物を製造する。

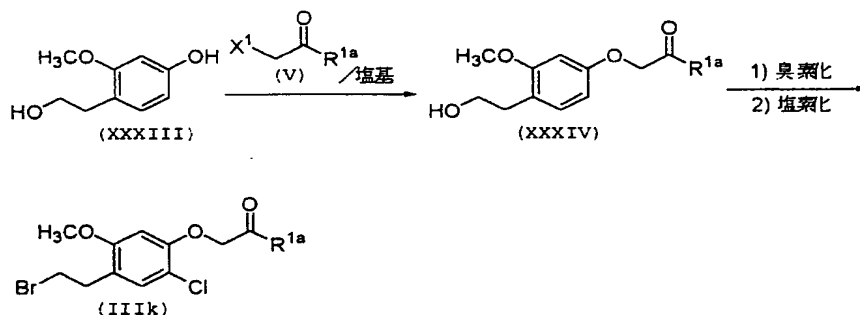
一般式(XXIX)で表される化合物を一般式(XXX)で表されるアミン化合物と反応させるか、一般式(XXIX)で表される化合物をアルカリ加水分解し、得られた安息香酸誘導体を常法に従い酸塩化物、活性エステル等の反応性官能的誘導体に導き、

- 5 一般式(XXX)で表されるアミン化合物と反応させて一般式(XXXI)で表される化合物を製造する。この一般式(XXXI)で表される化合物を酸性条件下で処理してメトキシメチル基を除去した後、アルコール性水酸基を常法に従い臭素原子に変換することにより、一般式(XXXII)で表される化合物を製造する。

- 10 一般式(XXXII)で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化することにより、一般式(IIIj)で表される化合物を製造する。

前記一般式(III) または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIk)で表される化合物は、下記の方法10に従い製造することができる。

- 15 方法10



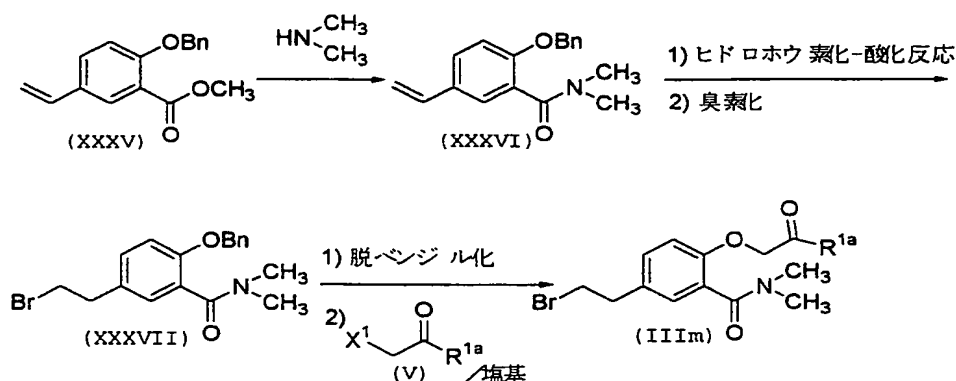
(式中の R^{1a} および X^1 は前記と同じ意味をもつ)

- 20 式(XXXIII)で表されるフェノール誘導体を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてアルキル化し、一般式(XXXIV)で表される化合物を製造する。この一般式(XXXIV)で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリフェニルホスフィ

ンおよび四臭化炭素を用いる臭素化反応を行いアルコール性水酸基を臭素原子に変換した後、塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中、*tert*-ブチルハイポクロライト等の塩素化試薬を用いて反応を行うことにより、一般式(IIIk)で表される化合物を製造する。

- 5 前記一般式(III)または(IIIa)で表される化合物のうち、下図において一般式(IIIIm)で表される化合物は、下記の方法11に従い製造することができる。

方法11



(式中の R^{1a} 、 X^1 および Bn は前記と同じ意味をもつ)

- 10 式(XXXV)で表される安息香酸エステル誘導体をジメチルアミンと反応させるか、常法に従い加水分解して安息香酸誘導体に変換し、この安息香酸誘導体を常法に従い酸塩化物、活性エステル等の反応性官能的誘導体に誘導した後、ジメチルアミンと反応させて式(XXXVI)で表される化合物を製造する。

- 15 式(XXXVI)で表される化合物をジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン等のホウ素試薬および過酸化水素等の過酸化物を用いてヒドロホウ素化-酸化法を行いアルコール誘導体とした後、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび四臭化炭素を用いる臭素化反応を行いアルコール性水酸基を臭素原子に変換し、一般式(XXXVII)で表される化合物を製造する。この一般式
- 20 (XXXVII)で表される化合物のベンジル基を常法に従い除去した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、*N,N*-ジイソプロピルエ

チルアミン等の塩基の存在下に一般式(V)で表されるアルキル化試薬を用いてフェノール性水酸基のアルキル化を行い、一般式(III_m)で表される化合物を製造する。

- 前記製造方法において保護基を有するアミノ基および保護基を有するモノ低級アルキルアミノ基とは *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基として一般的に用いられる保護基で保護されたアミノ基およびモノ低級アルキルアミノ基をいい、脱離基とは *p*-トルエンスルホンオキシ基、メタンスルホンオキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のN-アルキル化反応において一般的に用いられる脱離基をいう。
- 5 尚、前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(XII)、(XV)、(XVIII)、(XIX)、(XXII)、(XXIV)、(XXVII)、(XXX)および(XXXIII)で表される化合物は市販品として入手するか、文献記載の方法等により容易に製造することができる(国際出願公開WO94/22834号公報、国際出願公開WO98/07710号公報、J.Chem.Soc.Perkin Trans. I, 1994, 2169-2176ページ、S.Afr.J.Chem., 34巻, 132-133ページ(1981年)等)。
- 10 15

- 本発明の前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体は、常法に従いその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩
- 20 25
- を挙げることができる。

本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により単離精製す

ることができる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用は以下のようにして検討した。

- 即ち、フェレットの膀胱を摘出して標本を作製し、Magnus法に準じて試験を行なった。被験化合物未添加時の張力を100%、フォルスコリン 10^{-5} M添加後の張力を最大弛緩時張力0%として、被験化合物を累積的に添加し、張力を50%減少させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_3 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした(日本泌尿器科学会雑誌、89巻、2号、272ページ(1998年))。
- 例えば、2-[2-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用は、 4.2×10^{-9} M(EC_{50} 値)であった。

- このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は強力な β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激薬である。

また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物の β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用をそれぞれ以下のようにして検討した。

- 即ち、ラットの心房を用いてMagnus法に準じて試験を行い、イソプロテレンール 10^{-8} M添加後の心拍数増加を100%として、被験化合物を累積的に添加し、心拍数を50%増加させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_1 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

- また、妊娠ラットの子宮を摘出して標本を作製してMagnus法に準じて試験を行い、被験化合物添加前5分間の子宮収縮高の和を100%として、被験化合物を累積的に添加し、添加後5分間の子宮収縮高の和が添加前の50%に減少したときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として β_2 -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

例えば、2-[2-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸の β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用はそれぞれ $7.0 \times$

1.0^{-5} および 1.4×10^{-5} (EC_{50} 値) であり、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用に比し、 β_1 および β_2 -アドレナリン受容体刺激作用が減弱された選択的な β_3 -アドレナリン受容体刺激薬である。

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、肥満症、高血糖症、下痢、過敏性腸症候群等の腸管運動亢進による疾患、うつ病、頻尿、尿失禁、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療薬として非常に有用な化合物である。

さらに、本発明の前記一般式(I)で表される化合物は安全性が非常に高い化合物であり、ラットを用いた急性毒性試験において、例えば、2-〔2-クロロ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸エチル塩酸塩は 2 g/kg 単回投与においても死亡例は観察されなかった。

本発明の前記一般式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤等として経口的または非経口的に投与される。これらの医薬品製剤は一般的に用いられる製剤用の担体、賦形剤等を用いて、通常行われる製剤学的方法により調製することができる。

その投与量は対象となる患者の年齢、性別、体重、症状の度合いにより適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人 1 日当たり 1 ~ 1000 mg、非経口投与の場合、概ね成人 1 日当たり 0.01 ~ 100 mg の範囲内で 1 回または数回に分けて投与される。

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

参考例 1

2-〔2-ブロモ-4-(2-ブロモアセチル)フェノキシ〕酢酸エチル

2-ブロモフェノール (3.0 ml) のアセトン (52 ml) 溶液に、炭酸カリウム (5.36 g) およびブロモ酢酸エチル (3.44 ml) を加え、室温下

- に20時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶かし、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を、氷冷下、塩化アルミニウム(10.4g)の1,2-ジクロロエタン(86ml)懸濁液にプロモアセチルプロミド(2.26ml)を加え30分間撹拌した反応混合物に加え、室温下に24時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、2-[2-プロモ-4-(2-プロモアセチル)フェノキシ]酢酸エチル(4.57g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 10 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.36 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

参考例2

- 対応するフェノール誘導体を用いて、参考例1と同様の方法により以下の化合物を得た。

2-[4-(2-プロモアセチル)-2,5-ジクロロフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.76 (1H, s)

- 20 2-[4-(2-プロモアセチル)-2,5-ジメチルフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.56 (1H, s)

2-[4-(2-プロモアセチル)-2-エチルフェノキシ]酢酸エチル

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.25 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.75 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.39 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80-7.85 (2H, m)

2-[4-(2-プロモアセチル)-2-クロロ-5-メチルフェノキシ]酢酸

エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 2.53 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.1Hz), 4.37 (2H, s),
4.77 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.79 (1H, s)

5 2-[4-(2-ブロモアセチル)-2,5-ジフルオロフェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.46 (2H, s), 4.77 (2H, s),
6.66 (1H, dd, J=11.7, 6.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=11.3, 6.6Hz)

10

参考例3

2-[4-(2-ブロモアセチル)-2-ヒドロキシフェノキシ]酢酸エチル

- 3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン (2.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に炭酸リチウム (2.44 g) およびベンジルブロミド (4.0 ml) を加え、50℃で14.5時間攪拌した。反応混合物に1
15 規定塩酸を加え、ジエチルエーテル/酢酸エチル混液 (3/1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：
ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-ヒドロ
20 ロキシアセトフェノン (2.00 g) を得た。氷冷攪拌下、得られた4'-ベン
ジルオキシ-3'-ヒドロキシアセトフェノン (2.00 g) の塩化メチレン (2
5 ml) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.2 ml) を加え10
分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (1.2 ml) を加え室温下に5.
5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、塩化メ
25 レンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減
圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶
媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-
メトキシメトキシアセトフェノン (2.28 g) を得た。

得られた4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシメトキシアセトフェノン (2.

- 28 g) のメタノール (20 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50% 含水) (687 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 1 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、炭酸カリウム (1.21 g) およびブromo酢酸エチル (1.0 ml) を加え、40°C で 13 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル / 酢酸エチル 混液 (5/1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 3/1) で精製し、2-(4-アセチル-2-メトキシメトキシフェノキシ) 酢酸エチル (1.52 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.29 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.56 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.27 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.77 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.83 (1H, d, *J*=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, *J*=8.5, 2.1Hz), 7.78 (1H, d, *J*=2.1Hz)

- 2-(4-アセチル-2-メトキシメトキシフェノキシ) 酢酸エチル (1.51 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にピロリドンヒドロトリプロミド (2.92 g) を加え、室温下に 21 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン / ジエチルエーテル / 塩化メチレン = 3/2/2) で精製した後、ヘキサン / ジエチルエーテル (1/1) で結晶化し、2-[4-(2-ブromoアセチル)-2-ヒドロキシフェノキシ] 酢酸エチル (780 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 1.31 (3H, t, *J*=7.1Hz), 4.29 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.39 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.79 (1H, br), 6.91 (1H, d, *J*=8.5Hz), 7.54 (1H, dd, *J*=8.5, 2.2Hz), 7.60 (1H, d, *J*=2.2Hz)

クロロメチルメチルエーテルの代わりに臭化エチルを用いて、参考例3と同様の方法により以下の化合物を得た。

2-[4-(2-ブロモアセチル)-2-エトキシフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 5 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.50-7.60 (2H, m)

参考例5

10 2-[2-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)フェノキシ]酢酸エチル

2-[2-ブロモ-4-(2-ブロモアセチル)フェノキシ]酢酸エチル (2.12 g) のトリフルオロ酢酸 (4.29 ml) 溶液にトリエチルシラン (2.67 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、2-[2-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)フェノキシ]酢酸エチル (1.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 15 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.4$,
20 2.2Hz), 7.42 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

参考例6

対応するフェノキシ酢酸エチル誘導体を用いて、参考例5と同様の方法により以下の化合物を得た。

25 2-[4-(2-ブロモエチル)-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=8.2$, 1.9Hz), 7.00 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - エチルフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.22 (3H, t, *J*=7.5Hz), 1.29 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.69 (2H, q, *J*=7.5Hz), 3.08
(2H, t, *J*=7.7Hz), 3.52 (2H, t, *J*=7.7Hz), 4.25 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.61 (2H,
5 s), 6.65 (1H, d, *J*=8.3Hz), 6.96 (1H, dd, *J*=8.3, 2.2Hz), 7.01 (1H, d, *J*=2.2Hz)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - エトキシフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.29 (3H, t, *J*=7.1Hz), 1.46 (3H, t, *J*=7.0Hz), 3.09 (2H, t, *J*=7.6Hz), 3.53
(2H, t, *J*=7.6Hz), 4.10 (2H, q, *J*=7.0Hz), 4.26 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.66 (2H,
10 s), 6.70 (1H, dd, *J*=8.1, 2.0Hz), 6.75 (1H, d, *J*=2.0Hz), 6.81 (1H, d, *J*=8.1Hz)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ヒドロキシフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.30 (3H, t, *J*=7.2Hz), 3.06 (2H, t, *J*=7.6Hz), 3.52 (2H, t, *J*=7.6Hz), 4.27
(2H, q, *J*=7.2Hz), 4.63 (2H, s), 6.40 (1H, br), 6.66 (1H, dd, *J*=8.3, 2.0Hz),
15 6.80-6.90 (2H, m)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジクロロフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.31 (3H, t, *J*=7.1Hz), 3.19 (2H, t, *J*=7.5Hz), 3.54 (2H, t, *J*=7.5Hz), 4.29
(2H, q, *J*=7.1Hz), 4.68 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, s)

20 2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2, 5 - ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.30 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m),
3.40-3.50 (2H, m), 4.27 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.61 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.93
(1H, s)

25 2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ] 酢酸エチル¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.30 (3H, t, *J*=7.2Hz), 2.27 (3H, s), 3.07 (2H, t, *J*=7.8Hz), 3.47 (2H, t,
J=7.8Hz), 4.27 (2H, q, *J*=7.2Hz), 4.67 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, s)

2-[4-(2-ブロモエチル)-2,5-ジフルオロフェノキシ]酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.11 (2H, t, J=7.3Hz), 3.53 (2H, t, J=7.3Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 4.67 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=10.4, 6.9Hz), 6.97 (1H, dd,

5 J=11.2, 6.9Hz)

参考例 7

2-[2-ベンジルオキシ-4-(2-ブロモエチル)フェノキシ]酢酸エチル

2-[4-(2-ブロモエチル)-2-ヒドロキシフェノキシ]酢酸エチル (4
10 00 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に炭酸カリウム (2
00 mg) およびベンジルブロミド (0.17 ml) を加え、室温下に 13.5
時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル/酢酸エチル混液 (3
/1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
15 させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマト
グラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=17/3) で精製し、2-[2
-ベンジルオキシ-4-(2-ブロモエチル)フェノキシ]酢酸エチル (252
mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 3.05 (2H, t, J=7.6Hz), 3.48 (2H, t, J=7.6Hz), 4.24
20 (2H, q, J=7.1Hz), 4.68 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz),
6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.50 (5H, m)

参考例 8

3',5'-ジクロロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド

25 4-アセチル-2,6-ジクロロフェノール (157 mg) のテトラヒドロフ
ラン (4 ml) 溶液にピロリドンヒドロトリブロミド (418 mg) および触媒
量の濃硫酸を加え、室温下に 5.5 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、
酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ
た。減圧下に溶媒を減圧下に留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロ

マトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、3', 5'-ジクロロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド（197mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

4.34 (2H, s), 6.33 (1H, br s), 7.94 (2H, s)

5

参考例 9

3'-フルオロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド

- 塩化アルミニウム（17.8g）の1, 2-ジクロロエタン（149ml）懸濁液に、氷冷撹拌下、ブromoアセチルブロミド（3.88ml）を加え30分間
- 10 撹拌した後、2-フルオロアニソール（5.0ml）を加え、室温下に12時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、4'-（2-ブromoアセトキシ）-3'-フルオロフェ
- 15 ナシルブロミド（4.13g）と不純物を含む3'-フルオロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド（2.57g）を得た。得られた4'-（2-ブromoアセトキシ）-3'-フルオロフェナシルブロミド（4.13g）のエタノール（58.3ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（6.0ml）を加え、室温下に25分間撹拌した。反応混合物に2規定塩酸（6.0ml）を加え、反応
- 20 混合物を減圧下に濃縮後、残留物と上述の不純物を含んだ3'-フルオロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミドを合わせてシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、3'-フルオロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド（4.78g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

- 25 4.37 (2H, s), 5.85 (1H, br), 7.10 (1H, t, *J*=8.4Hz), 7.70-7.85 (2H, m)

参考例 10

4-（2-ブromoエチル）-2, 6-ジクロロフェノール

3', 5'-ジクロロ-4'-ヒドロキシフェナシルブロミド（186mg）

- のトリフルオロ酢酸 (507 μ l) 溶液にトリエチルシラン (345 μ l) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=12/1) で精製し、4-(2-ブロモエチル)-2,6-ジクロロフェノール (104 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.06 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.78 (1H, br s), 7.13 (2H, s)

参考例 11

- 10 対応するフェナシルブロミド誘導体を用いて参考例10と同様の方法により、以下の化合物を得た。

4-(2-ブロモエチル)-2-フルオロフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.08 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.70 (1H, br), 6.85-7.00 (3H,

- 15 m)

参考例 12

5'-(2-ブロモエチル)-2'-ヒドロキシホルムアニリド

- 4-ヒドロキシフェネチルアルコール (4.28 g) の酢酸 (40 ml) 溶液に硝酸 (2.6 ml) を加え、室温下に40分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4'-ヒドロキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール (5.38 g) を得た。得られた4'-ヒドロキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール (2.62 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (2.17 g) およびベンジルブロミド (2.0 ml) を加え、室温下に12時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテル/酢酸エチル混液 (9/1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテ

ル/塩化メチレン=1/1)で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール(3.31g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.42 (1H, br), 2.85 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.22 (2H, s),

5 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.50 (6H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

4'-ベンジルオキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール(2.17g)の塩化メチレン(30ml)溶液に四臭化炭素(2.90g)およびトリフェニルホスフィン(2.08g)を加え、室温下に2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶

10 出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-ニトロフェネチルブロミド(2.12g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.15 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.50 (6H, m), 7.73 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

15 4'-ベンジルオキシ-3'-ニトロフェネチルブロミド(4.32g)のエタノール(35ml)溶液に2規定塩酸(26ml)と鉄粉(3.0g)を加え、30分間加熱還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を2規定水酸化ナトリウム水溶液を用い塩基性とし、塩化メチレンで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留

20 去後、得られた残留物を塩化メチレン(20ml)に溶かし、ギ酸/無水酢酸混液(3/5)(2.0ml)を加え、室温下に20分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸

25 エチル=4/1)で精製し、2'-ベンジルオキシ-5'-(2-ブロモエチル)ホルムアニリド(1.25g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.00-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 6.85-7.15 (2H, m),
7.30-8.80 (8H, m)

- 2'-ベンジルオキシ-5'-(2-ブロモエチル)ホルムアニリド(510 mg)のメタノール(8 ml)溶液に10%パラジウム炭素(50%含水)(100 mg)を加え、室温、水素雰囲気下に45分間攪拌した。触媒をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー
- 5 (溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン/ジエチルエーテル=1/10/10)で精製し、5'-(2-ブロモエチル)-2'-ヒドロキシホルムアニリド(339 mg)を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
- 2.80-3.20 (2H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 6.70-7.30 (2H, m), 7.80-8.60 (2H, m),
- 10 9.10-10.60 (2H, m)

参考例13

- 2-[4-(2-ブロモエチル)-2,6-ジクロロフェノキシ]酢酸メチル
- 4-(2-ブロモエチル)-2,6-ジクロロフェノール(104 mg)のアセトン(1.2 ml)溶液に炭酸カリウム(133 mg)およびブロモ酢酸メチル(73 μ l)を加え、室温下に3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=12/1)で精製し、2-[4-(2-ブロモエチル)-2,6-ジクロロフェノキシ]酢酸メチル(82 mg)を得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:
- 3.09 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.17 (2H, s)

参考例14

- 25 対応するフェノール誘導体を用いて、参考例13と同様の方法により以下の化合物を得た。

2-[4-(2-ブロモエチル)-2-フルオロフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27

(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.67 (2H, s), 6.85-7.00 (3H, m)

2 - [4 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ホルミルアミノフェノキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.15-1.40 (3H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.45-3.80 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m),

5 4.60-4.70 (2H, m), 6.75-7.15 (2H, m), 8.00-8.80 (3H, m)

参考例 15

4' - ヒドロキシ - 3' - (トリフルオロメチル) フェネチルアルコール

4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリン (7.05 g) のエタノール (70 ml) 溶液に氷冷撹拌下、42% 四フッ化ホウ素酸 (14.1 ml) および亜硝酸イソアミル (5.5 ml) を加え30分間撹拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、析出結晶をろ取し、4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンジアゾニウム四フッ化ホウ素塩 (8.69 g) を得た。得られた4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンジアゾニウム四フッ化ホウ素塩 (8.69 g) の酢酸溶液 (80 ml) を120℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノール (4.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

5.80 (1H, br s), 6.86 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノール (4.37 g) の *N, N* - ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に炭酸カリウム (3.75 g) およびベンジルブロミド (2.59 ml) を加え、室温下に12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、ベンジル =

- 4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル=エーテル (3.37 g) を得た。得られたベンジル=4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル=エーテル (2.05 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に -100℃ 攪拌下、1.46 モル濃度 *tert*-ブチルリチウムペンタン溶液 (11.4 ml) を加え 5 分間攪拌した後、過剰のエチレンオキシドを加え徐々に -50℃ まで昇温させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温させた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-(トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (1.46 g) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
2.83 (2H, t, *J*=6.5Hz), 3.54 (2H, t, *J*=6.5Hz), 5.17 (2H, s), 6.97 (1H, d, *J*=8.5Hz), 7.28-7.48 (7H, m)
- 15 4'-ベンジルオキシ-3'-(トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (328 mg) のエタノール溶液 (5 ml) に 10% パラジウム炭素 (73 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 30 分間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、4'-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (195 mg) を得た。
- 20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm :
2.66 (2H, t, *J*=6.8Hz), 3.50-3.60 (2H, m), 4.61 (1H, t, *J*=5.1Hz), 6.92 (1H, d, *J*=8.3Hz), 7.28 (1H, d, *J*=8.3Hz), 7.32 (1H, s), 10.25 (1H, s)

参考例 16

25 3'-エトキシ-4'-ヒドロキシフェネチルアルコール

3'-エトキシ-4'-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に室温攪拌下、ボランジメチルスルフィド錯体 (1.3 ml) を加え、16 時間加熱還流下に攪拌した。反応混合物にメタノール (20 ml) を加え、1 時間加熱還流下に攪拌した後、減圧下に溶媒を留去した。残留

物を酢酸エチルに溶かし、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、3'-エトキシ-4'-ヒドロキフェネチルアルコール (790 mg) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.39 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.82 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.67 (1H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

10 参考例 17

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル

- 4'-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)フェネチルアルコール (173 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (176 mg) およびブromo酢酸エチル (112 μl) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル (268 mg) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.81-3.90 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.70 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

25 参考例 18

対応するフェノール誘導体を用いて参考例 17 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.58 (1H, br), 2.86 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.40-1.50 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.80-3.90 (5H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.70-6.85 (3H, m)

2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

10 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.57 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.75-3.85 (5H, m), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J=8.2, 2.5\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

2-[2-エトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

15 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.45 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.83 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

20 参考例 19

2-[2-シアノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]酢酸エチル

3'-ブロモ-4'-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.26 g) のエタノール (10 ml) 溶液に濃硫酸 (50 μl) を加え、2時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、3'-ブロモ-4'-ヒドロキシフェニル酢酸エチル (1.26 g) を得た。得られた3'-ブロモ-4'-ヒドロキシフェニル酢酸エチル (1.26 g) のN,N'-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (850 mg) およびベンジルブロミド (682 μl) を加え、60℃で3時間攪拌し

た。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水にて洗淨後無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4'-ベンジルオキシ-3'-ブロモフェニル酢酸エチル (1.72 g) を得た。水素化リチウムアルミニウム (201 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に氷冷搅拌下、4'-ベンジルオキシ-3'-ブロモフェニル酢酸エチル (1.72 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、30分間搅拌した。反応混合物に水および飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水にて洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン) で精製し、4'-ベンジルオキシ-3'-ブロモフェネチルアルコール (837 mg) を得た。

得られた4'-ベンジルオキシ-3'-ブロモフェネチルアルコール (782 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に氷冷搅拌下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (665 μ l) およびクロロメチルメチルエーテル (232 μ l) を加え、室温下に6時間搅拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗淨後、減圧下に溶媒を留去し、ベンジル=2-ブromo-4-(2-メトキシメトキシエチル) フェニル=エーテル (804 mg) を得た。ベンジル=2-ブromo-4-(2-メトキシメトキシエチル) フェニル=エーテル (804 mg) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、シアン化銅(I) (458 mg) を加え、120℃で2日間搅拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗淨後、減圧下に溶媒を留去し、2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (711 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.83 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.26 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30-7.48 (7H, m)

2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) ベンゾニトリル (711 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に30分間搅拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒

を留去し、2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル)ベンゾニトリル (496 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.83 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.61 (2H, s),
5 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル)ベンゾニトリル (496 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に炭酸カリウム (435 mg) およびブromo酢酸エチル (292 μl) を加え、室温下に2時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減
10 圧下に溶媒を留去し、2-[2-シアノ-4-(2-メトキシメトキシエチル)フェノキシ]酢酸エチル (619 mg) を得た。得られた2-[2-シアノ-4-(2-メトキシメトキシエチル)フェノキシ]酢酸エチル (522 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に濃塩酸 (20 μl) を加え、70 $^\circ\text{C}$ で2時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、減圧下
15 に溶媒を留去し、2-[2-シアノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]酢酸エチル (449 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60 (1H, br), 2.82 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.74 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38
20 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

参考例 20

2-[5-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

25 5-クロロ-2-メトキシフェノール (488 mg) のアセトン (15 ml) 溶液に炭酸セシウム (1.20 g) およびブromo酢酸エチル (375 μl) を加え、室温下に1時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、2-(5-クロロ-2-メトキシフェノキシ)酢酸

エチル (572 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.67 (2H, s),
6.81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$)

- 5 2-(5-クロロ-2-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (606 mg) のトリフルオロ酢酸 (12 ml) 溶液に室温攪拌下、ヘキサメチレンテトラミン (382 mg) を加え、60°Cで9時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル
- 10 フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、2-(5-クロロ-4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (354 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.76 (2H, s),
15 6.79 (1H, s), 7.43 (1H, s), 10.32 (1H, s)

- 水素化ナトリウム (35 mg) のジメチルスルホキシド (6 ml) 溶液にヨウ化トリメチルスルホキシニウム (335 mg) を加え、室温、アルゴン雰囲気下に、30分間攪拌した。反応混合物に室温攪拌下、2-(5-クロロ-4-ホルミル-2-メトキシフェノキシ)酢酸エチル (346 mg) のジメチルスルホキシ
- 20 シド (5 ml) 溶液を滴下し、50分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製し、2-(5-クロロ-2-メトキシ-4-オキシラニルフェノキシ)酢酸エチル (135 mg) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=5.6, 2.6\text{Hz}$), 3.17 (1H, dd, $J=5.6, 4.1\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, s)

2-(5-クロロ-2-メトキシ-4-オキシラニルフェノキシ)酢酸エチル

(129 mg) の酢酸エチル (2.5 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (13 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 3 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、2-[5-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ] 酢酸エチル (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.35-1.45 (1H, m), 2.94 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.80-3.95 (5H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, s)

10

参考例 21

2-[5-クロロ-2-エトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ] 酢酸エチル

2-[2-エトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ] 酢酸エチル (1.15 g) の塩化メチレン (4.3 ml) 溶液に室温攪拌下、*tert*-ブチルハイポクロライト (478 μl) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム (542 mg) の水 (5 ml) 溶液を加え、室温下に 10 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、2-[5-クロロ-2-エトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ] 酢酸エチル (1.28 g) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, s)

25

参考例 22

2-[4-(2-ブロモエチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ] 酢酸エチル

- 2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ〕酢酸エチル (224 mg) の塩化メチレン (2 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (260 mg) および四臭化炭素 (396 mg) を加え、室温下に30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/ヘキサン=1/1) で精製し、2-〔4-(2-ブロモエチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ〕酢酸エチル (178 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 10 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.71 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.5$, 2.1Hz), 7.44 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

参考例 23

- 15 対応するヒドロキシエチル誘導体を用いて参考例22と同様の方法により、以下の化合物を得た。

2-〔4-(2-ブロモエチル)-2-クロロフェノキシ〕酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 20 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.69 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.4$, 2.2Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

2-〔4-(2-ブロモエチル)-2-ニトロフェノキシ〕酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 25 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.77 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.6$, 2.3Hz), 7.75 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

2-〔4-(2-ブロモエチル)-2-シアノフェノキシ〕酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

- 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.12 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.27

(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=8.7$, 2.3Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

2-[4-(2-ブロモエチル)-5-クロロ-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, s)

2-[4-(2-ブロモエチル)-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

10 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.09 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=8.3$, 2.4Hz), 6.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

2-[4-(2-ブロモエチル)-5-クロロ-2-エトキシフェノキシ]酢酸エチル

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.19 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86 (1H, s)

20 参考例 24

2-[4-(2-ブロモエチル)-2-クロロ-5-メトキシフェノキシ]酢酸エチル

2-[4-(2-ブロモエチル)-3-メトキシフェノキシ]酢酸エチル (640mg) の塩化メチレン (4ml) 溶液に室温攪拌下、*tert*-ブチルハイポクロライト (251 μl) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム (504mg) の水 (2ml) 溶液を加え、室温下に30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル中圧液体クロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、2-[4-(2

ーブロモエチル)ー2ークロロー5ーメトキシフェノキシ]酢酸エチル(685 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.30 (3H, t, *J*=7.1Hz), 3.07 (2H, t, *J*=7.6Hz), 3.51 (2H, t, *J*=7.6Hz), 3.79
5 (3H, s), 4.28 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.69 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.15 (1H, s)

参考例 25

2ー〔4ー(2ーブロモエチル)ー2ーカルバモイルフェノキシ]酢酸エチル

5ーホルミルサリチル酸(2.5 g)のメタノール(25 ml)溶液に触媒量
10 の濃硫酸を加え、加熱還流下に17時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、
残留物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物を*N,N*-ジメチルホルムアミド(2
0 ml)に溶かし、炭酸カリウム(2.29 g)とベンジルブロミド(2.0 ml)
15 を加え、60℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテ
ルで抽出し、水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマト
グラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、2ーベンジ
ルオキシー5ーホルミル安息香酸メチル(3.78 g)を得た。

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(4.1 g)のテトラヒドロフラン
20 (40 ml)懸濁液に、室温撹拌下、1.56モル濃度*n*-ブチルリチウムヘキ
サン溶液(7.2 ml)を加えて1時間撹拌した。反応混合物を-70℃に冷却
し、2ーベンジルオキシー5ーホルミル安息香酸メチル(2.82 g)のテトラ
ヒドロフラン(40 ml)溶液を加え、徐々に室温まで昇温しながら15時間撹
拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、
25 無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲ
ルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4
/1)で精製し、2ーベンジルオキシー5ービニル安息香酸メチル(2.63 g)
を得た。

得られた2ーベンジルオキシー5ービニル安息香酸メチル(1.52 g)のテ

トラヒドロフラン (15 ml) 溶液に -20℃ 攪拌下、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (726 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下し、室温下に 17.5 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.5 ml) と 30% 過酸化水素水 (6.8 ml) を加え、室温下に 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製し、2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル) 安息香酸メチル (1.30 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.83 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.55 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル) 安息香酸メチル (1.43 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 ml) とクロロメチルメチルエーテル (460 μl) を加え、室温下に 17 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/3) で精製し、2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) 安息香酸メチル (1.19 g) を得た。

2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) 安息香酸メチル (1.34 g) のメタノール (15 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、加熱還流下に 40 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、2 規定塩酸 (5.0 ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン/ジエチルエーテル = 1/1 で結晶化させ、2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) 安息香酸 (1.23 g) を得た。

2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) 安息香酸 (900

- mg) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に室温攪拌下、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (507 mg) を加え1時間攪拌した。反応混合物に28% アンモニア水 (3 ml) を加え、室温で30分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減
- 5 圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン/ジエチルエーテル=1/1で結晶化し、2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) ベンズアミド (700 mg) を得た。

- 2-ベンジルオキシ-5-(2-メトキシメトキシエチル) ベンズアミド (721 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に濃塩酸 (0.7 ml) を加え、加熱
- 10 還流下に1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ取し、2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド (519 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1.45 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.80-3.95 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.71 (1H, br), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.50 (6H, m), 7.77 (1H, br), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

- 2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド (519 mg) の塩化メチレン (6 ml) 溶液にトリエチルアミン (290 μ l)、*N,N*-ジメチルアミノピリジン (24 mg)、*p*-トルエンスルホンクロリド (400 mg) を順次加え、室温下に17時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮
- 20 後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/塩化メチレン=1/1) で精製し、2-ベンジルオキシ-5-[2-(*p*-トルエンスルホンイルオキシ) エチル] ベンズアミド (627 mg) を得た。

- 25 2-ベンジルオキシ-5-[2-(*p*-トルエンスルホンイルオキシ) エチル] ベンズアミド (627 mg) をメタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (50%含水、169 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に1時間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、2-ヒドロキシ-5-[2-(*p*-トルエンスルホンイルオキシ) エチル] ベンズア

ミド (465 mg) を得た。

- 2-ヒドロキシ-5-[2-(*p*-トルエンシルホニルオキシ)エチル]ベン
ズアミド (465 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に室温
5 50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水
および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下
に溶媒を留去後、残留物にジエチルエーテルを加え不溶物をろ取し、2-[4-
(2-ブロモエチル)-2-カルバモイルフェノキシ]酢酸エチル (250 mg)
を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.34 (3H, t, *J*=7.1Hz), 3.16 (2H, t, *J*=7.3Hz), 3.57 (2H, t, *J*=7.3Hz), 4.33
(2H, q, *J*=7.1Hz), 4.73 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.82 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.33
(1H, dd, *J*=8.4, 2.4Hz), 8.11 (1H, d, *J*=2.4Hz), 8.40 (1H, br)

15 参考例 26

2-[2-ジメチルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-*N*,
N-ジメチルアセトアミド

- 4-ヒドロキシフェネチルアルコール (4.28 g) の酢酸 (40 ml) 溶液
に硝酸 (2.6 ml) を加え、室温下に40分間攪拌した。反応混合物を減圧下
20 に濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去し、4'-ヒドロキシ-3'-
ニトロフェネチルアルコール (5.38 g) を得た。

- 4'-ヒドロキシ-3'-ニトロフェネチルアルコール (6.00 g) のアセ
トン (72.6 ml) 溶液に炭酸カリウム (7.52 g) および2-ブロモ-*N*,
25 *N*-ジメチルアセトアミド (4.25 ml) を加え、室温下に20時間攪拌した。
不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物を酢酸エチルに溶かし、水およ
び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を
留去後、酢酸エチルより結晶化させ、2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-2-
ニトロフェノキシ]-*N*, *N*-ジメチルアセトアミド (1.77 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.60-1.75 (1H, m), 2.85 (2H, t, *J*=6.4Hz), 2.97 (3H, s), 3.13 (3H, s),
3.80-3.90 (2H, m), 4.83 (2H, s), 7.12 (1H, d, *J*=8.6Hz), 7.39 (1H, dd, *J*=8.6,
2.2Hz), 7.74 (1H, d, *J*=2.2Hz)

- 5 2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロフェノキシ〕-*N*, *N*-ジ
メチルアセトアミド (1.66 g) のエタノール (8.3 ml) 溶液に 37% ホ
ルムアルデヒド水溶液 (1.66 ml) および 10% パラジウム炭素 (166 m
g) を加え、室温、水素雰囲気 (5 kgf/cm²) 下に 20 時間攪拌した。触
媒をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマ
10 トグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製し、2
-〔2-ジメチルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ〕-*N*, *N*-
ジメチルアセトアミド (1.98 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

- 2.75-2.85 (8H, m), 2.99 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 4.75 (2H,
15 s), 6.70-6.85 (3H, m)

参考例 27

2-〔2-メトキシ-4-〔2-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)エチル]フ
エノキシ〕酢酸エチル

- 20 2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ〕酢酸エチル
(1.53 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.26
ml) および *p*-トルエンスルホンクロリド (1.26 g) を加え、室温下に
24 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸および飽和食塩水にて洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中
25 圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2)
で精製し、2-〔2-メトキシ-4-〔2-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)
エチル]フェノキシ〕酢酸エチル (2.04 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.29 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.43 (3H, s), 2.89 (2H, t, *J*=6.9Hz), 3.80 (3H, s),

4.19 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 6.70-6.75 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.65-7.70 (2H, m)

参考例 28

- 5 2-〔4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシフェノキシ〕酢酸エチルの代わりに、*N,N*-ジメチル-2-〔2-ジメチルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシ〕アセトアミドを用いて参考例 27 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

- 10 *N,N*-ジメチル-2-〔2-ジメチルアミノ-4-(2-(*p*-トルエンシルホニルオキシ)エチル)フェノキシ〕アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.44 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.60-6.80 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m)

15

参考例 29

2-〔4-(2-ブロモエチル)-2-(ジメチルアミノカルボニル)フェノキシ〕酢酸エチル

- 20 2-ベンジルオキシ-5-ビニル安息香酸メチル (1.95 g) のメタノール (10 ml) 溶液に室温攪拌下、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.6 ml) を加え、加熱還流下に 1 時間攪拌した。反応混合物に 2 規定塩酸を加え酸性とした後、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をヘキサン/ジエチルエーテル混液 (2/1) で結晶化し、2-ベンジルオキシ-5-ビニル安息香酸 (1.49 g)
- 25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

5.19 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J=17.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=17.7, 11.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25-7.55 (5H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 12.7 (1H, br s)

2-ベンジルオキシ-5-ビニル安息香酸 (607 mg) のベンゼン (10 ml) 溶液に塩化チオニル (350 μ l) と触媒量の *N,N*-ジメチルホルムアミドを加え、加熱還流下に1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、氷冷攪拌下に過剰量の50%ジメチルアミン水溶液を加えた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/ジエチルエーテル/塩化メチレン=1/2/2) で精製し、2-ベンジルオキシ-*N,N*-ジメチル-5-ビニルベンズアミド (548 mg) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.86 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 5.62 (1H, d, $J=17.8\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=17.8, 10.7\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.45 (7H, m)

2-ベンジルオキシ-*N,N*-ジメチル-5-ビニルベンズアミド (560 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に -20°C 、アルゴン雰囲気攪拌下に9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (255 mg) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を滴下し、室温下に14.5時間攪拌した。氷冷攪拌下に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) および30%過酸化水素水 (2.4 ml) を加え、室温下に5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/ジエチルエーテル/塩化メチレン=1/2/2およびメタノール/ジエチルエーテル/塩化メチレン=1/10/10) で精製し、2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-*N,N*-ジメチルベンズアミド (300 mg) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.70-2.90 (5H, m), 3.08 (3H, s), 3.65-3.85 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.80-6.95 (1H, m), 7.05-7.45 (7H, m)

2-ベンジルオキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)-*N,N*-ジメチルベン

- ズアミド (300 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に室温攪拌下、四臭化炭素 (366 mg) およびトリフェニルホスフィン (289 mg) を加え、20 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、
- 5 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモエチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (124 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.86 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.90 (1H, d, *J*=8.3Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.40 (5H, m)

- 10 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモエチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (100 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (30 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に15分間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、炭酸カリウム (42 mg) およびブロモ酢酸エチル (34 μl) を加え、室温下
- 15 に16時間攪拌した。反応混合物を希塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテル-酢酸エチル混液 (4/1) で抽出し、水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下に溶媒を留去後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/ジエチルエーテル=1/1) で精製し、2-[4-(2-ブロモエチル)-2-(ジメチルアミノカルボニル)フェ
- 20 ノキシ]酢酸エチル (72 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.28 (3H, t, *J*=6.3Hz), 2.92 (3H, s), 3.05-3.15 (5H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 4.24 (2H, q, *J*=6.3Hz), 4.63 (2H, s), 6.71 (1H, d, *J*=8.8Hz), 7.10-7.20 (2H, m)

25

実施例 1

2-[2-ブロモ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 1)

(1*R*, 2*S*) - 2 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 -
 - オール (475 mg)、2 - [2 - ブロモ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェノ
 キシ] 酢酸エチル (520 mg) およびモレキュラシーブス 4 A パウダー (1.
 42 g) の *N*, *N* - ジメチルホルムアミド (4.7 ml) 懸濁液を室温下に 2 日
 5 間攪拌した。反応混合物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマト
 グラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製し、2 -
 [2 - ブロモ - 4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒド
 ロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチ
 ル (356 mg) を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm:

0.80 (3H, d, *J*=6.4Hz), 1.15-1.30 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, m), 4.17 (2H, q,
J=7.1Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 4.80-4.90 (3H, m), 6.67 (2H, d, *J*=8.5Hz), 6.87
 (1H, d, *J*=8.5Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.41 (1H, d, *J*=2.1Hz), 9.13 (1H, br)
 比旋光度: [α]_D²⁵ = -5.6° (c = 0.82, 酢酸)

15

実施例 2

対応するフェノキシ酢酸誘導体を用いて実施例 1 と同様の方法により、以下の
 化合物を得た。

20 2 - [2 - クロロ - 4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 -
 ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸
 エチル (化合物 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.98 (3H, d, *J*=6.4Hz), 1.33 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.60-2.85 (4H, m), 2.90-3.05
 (1H, m), 4.31 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.47 (1H, d, *J*=5.6Hz), 4.69 (2H, s), 6.64-6.75
 25 (3H, m), 6.91 (1H, dd, *J*=8.4, 2.1Hz), 7.06 (2H, d, *J*=8.6Hz), 7.13 (1H, d,
J=2.1Hz)

2 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2 - ヒドロキシ - 2 -
 (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ]
 酢酸メチル (化合物 3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

0.95 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.60-3.05 (5H, m), 3.87 (3H, s), 4.49 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$),
4.63 (2H, s), 6.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05-7.15 (4H, m)

5 2-[2,5-ジクロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

0.96 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.70-3.05 (5H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79
10 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, s)

2-[2-フルオロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物5)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

15 0.80 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.15-1.30 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.80-4.90 (3H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
6.80-7.10 (5H, m), 9.16 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -7.2^\circ$ ($c=0.50$, 酢酸)

20 2-[4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル (化合物6)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

0.81 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.10-1.40 (4H, m), 2.40-2.80 (5H, m), 3.75 (3H, s),
4.15 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.30-4.50 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.70-4.90 (1H, m),
25 6.55-6.90 (5H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.15 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$ ($c=0.67$, 酢酸)

2-[2-エトキシ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物7)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.81 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.50-2.80 (5H, m), 4.00 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.39 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.87 (1H, br s), 6.61 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.18 (1H, br)

2-[2-ベンジルオキシ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物8)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

10 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.50-2.80 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.32 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30-7.55 (5H, m)

15 2-[5-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-2-メトキシフェノキシ]酢酸エチル (化合物9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

0.98 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.70-3.05 (5H, m), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.60-4.70 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.75 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{31} = -10.5^\circ$ ($c=0.21$, 酢酸)

2-[4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル (化合物10)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1.00 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 2.55-2.80 (4H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80-6.90 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

2-[2-エチル-4-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物11)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 5 0.81 (3H, d, J=6.4Hz), 1.13 (3H, t, J=7.5Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.45-2.80 (7H, m), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.40 (1H, d, J=4.4Hz), 4.74 (2H, s), 4.86 (1H, br), 6.60-6.75 (3H, m), 6.89 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.95 (1H, d, J=2.0Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 9.18 (1H, br)

2-[4-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2,5-ジメチルフェノキシ]酢酸エチル (化合物12)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 15 0.98 (3H, d, J=6.4Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.60-3.00 (5H, m), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 4.49 (1H, d, J=5.6Hz), 4.62 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.5Hz), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.5Hz)

2-[4-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸エチル (化合物13)

¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ ppm:

- 20 0.95 (3H, d, J=6.6Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 4.90-5.00 (3H, m), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7Hz), 7.57 (1H, s)

2-[2-シアノ-4-[2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物14)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 25 1.01 (3H, d, J=6.4Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.60-2.85 (4H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.46 (1H, d, J=5.7Hz), 4.75 (2H, s), 6.67-6.76

(3H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

2 - [4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ] エチル] - 2-ニトロフェノキシ] 酢酸

5 エチル (化合物 15)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.94 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.90-3.05 (2H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.90-5.05 (3H, m), 5.86 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.45 (1H, br), 9.37 (1H, s)

2 - [2-カルバモイル-4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチル (化合物 16)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

15 0.81 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60-2.85 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.40-4.50 (1H, m), 4.85-5.05 (3H, m), 6.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, br s), 7.75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98 (1H, br s), 9.20 (1H, br)

20 2 - [2-ホルミルアミノ-4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸エチル臭化水素酸塩 (化合物 17)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

25 0.85-1.30 (6H, m), 2.80-3.30 (4H, m), 3.30-4.00 (1H, m), 4.00-4.65 (2H, m), 4.80-5.05 (2H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.80-6.10 (1H, br), 6.60-10.80 (12H, m)

N,N-ジメチル-2 - [2-ジメチルアミノ-4 - [2 - [(1*S*, 2*R*) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェノキシ] アセトアミド (化合物 18)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.80 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.25 (1H, br), 2.45-2.80 (11H, m), 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.50 (1H, br), 4.74 (2H, s), 4.85 (1H, br), 6.55-6.70 (5H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.20 (1H, br)

5 2-[2-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-5-メトキシフェノキシ]酢酸エチル (化合物 19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

10 0.92 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60-3.00 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.69 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

2-[5-クロロ-2-エトキシ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

15 0.97 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.70-3.05 (5H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.55-4.75 (2H, m), 6.63 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -6.8^\circ$ ($c = 1.00$, 酢酸)

20 2-[2-(ジメチルアミノカルボニル)-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 21)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

25 1.12 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.13 (3H, s), 3.25-3.50 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.85-5.10 (2H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.2Hz)

2-[2-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-5-メチルフェ

ノキシ〕酢酸エチル（化合物 2 2）¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

- 0.97 (3H, d, *J*=6.5Hz), 1.32 (3H, t, *J*=7.2Hz), 2.21 (3H, s), 2.50-3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, *J*=7.2Hz), 4.53 (1H, d, *J*=5.3Hz), 4.67 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.73 (2H, d, *J*=8.4Hz), 7.06 (1H, s), 7.08 (2H, d, *J*=8.4Hz)

2-〔2, 5-ジフルオロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチル（化合物 2 3）

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

- 0.97 (3H, d, *J*=6.4Hz), 1.32 (3H, t, *J*=7.1Hz), 2.60-3.00 (5H, m), 4.30 (2H, q, *J*=7.1Hz), 4.50 (1H, d, *J*=5.4Hz), 4.66 (2H, s), 6.58 (1H, dd, *J*=10.4, 7.0Hz), 6.73 (2H, d, *J*=8.5Hz), 6.83 (1H, dd, *J*=11.4, 6.9Hz), 7.09 (2H, d, *J*=8.5Hz)

実施例 3

- 15 2-〔2-ブロモ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸（化合物 2 4）

- 2-〔2-ブロモ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチル (327mg) のエタノール (3.3ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.45ml) を加え、室温下に 15 時間攪拌した。氷冷攪拌下に 1 規定塩酸 (1.45ml) を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加え不溶物をろ取し、2-〔2-ブロモ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸 (88mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm :

- 0.90 (3H, d, *J*=6.6Hz), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.40 (3H, m), 4.46 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.65-6.90 (4H, m), 7.14 (2H, d, *J*=8.5Hz), 7.36 (1H, d, *J*=2.0Hz), 9.35 (2H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -8.3^\circ$ ($c = 0.63$, 酢酸)

実施例 4

- 対応するフェノキシ酢酸エステル誘導体を用いて実施例 3 と同様の方法により、
5 以下の化合物を得た。

2-(2-クロロ-4-(2-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)フェノキシ]酢酸
(化合物 25)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm:

- 10 0.93 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.68-2.82 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 4.47 (2H, s), 5.06 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -5.7^\circ$ ($c = 1.01$, 酢酸)

- 15 2-(2,6-ジクロロ-4-(2-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)フェノキシ]
酢酸 (化合物 26)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 20 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.60-2.80 (2H, m), 2.95-3.20 (3H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.85-5.00 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (2H, s), 9.40 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = -17.2^\circ$ ($c = 0.50$, DMSO)

2-(2,5-ジクロロ-4-(2-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)フェノキシ]
25 酢酸 (化合物 27)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 0.86 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.30-2.70 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 5.17 (1H, br s), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 9.33 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -13.1^\circ$ ($c = 1.00$, 1 規定塩酸)

2-〔2-フルオロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物 28)

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.89 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.40-2.70 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.25-4.55 (3H, m), 5.11 (1H, br s), 6.55-6.65 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=12.6, 1.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.36 (2H, br)

10 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.2^\circ$ ($c = 1.49$, 酢酸)

2-〔4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2-メトキシフェノキシ]酢酸 (化合物 29)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

15 0.91 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.40-3.30 (5H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.07 (1H, br), 6.38 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.60-6.80 (4H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.40 (2H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -11.0^\circ$ ($c = 0.51$, 酢酸)

20 2-〔2-エトキシ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物 30)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

25 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.50-3.15 (5H, m), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.26 (2H, s), 4.85 (1H, br), 6.38 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.65-6.75 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.60 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.0^\circ$ ($c = 0.20$, 酢酸)

2-〔2-ベンジルオキシ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物 31)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.90 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.00-5.15 (3H, m), 6.38 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

5 7.30-7.55 (5H, m), 9.40 (2H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -3.5^\circ$ ($c=0.17$, 酢酸)

2-[5-クロロ-4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-2-メトキシフェノキシ]酢酸 (化合物32)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.30-3.50 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.40-4.55 (2H, m), 5.10 (1H, br s), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.78 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.35 (2H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = -16.8^\circ$ ($c=0.25$, DMSO)

15 2-[4-{2-[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]-2-メチルフェノキシ]酢酸 (化合物33)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$) δ p p m :

0.96 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.19 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.07-3.22 (2H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.99 (1H, br s), 6.70-6.82 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -4.6^\circ$ ($c=1.01$, 酢酸)

20 2-[2-エチル-4-{[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物34)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.50-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.96 (1H, br s), 6.55-6.75 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.50 (2H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -8.7^\circ$ ($c = 1.04$, 酢酸)

2-[4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2,5-ジメチルフェノキシ]酢酸 (化合物35)

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.82 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 4.30-4.50 (2H, m), 5.13 (1H, br s), 6.46 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -30.5^\circ$ ($c = 0.61$, DMSO)

10 2-[4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸塩酸塩 (化合物36)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm:

0.97 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90-3.45 (5H, m), 4.79 (2H, s), 4.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -5.7^\circ$ ($c = 1.01$, 酢酸)

2-[2-シアノ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸 (化合物37)

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm:

0.97 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.60-2.80 (2H, m), 3.00-3.35 (3H, m), 4.49 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.74 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, s)

25 比旋光度: $[\alpha]_D^{32} = -5.7^\circ$ ($c = 1.05$, 酢酸)

2-[4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2-ニトロフェノキシ]酢酸 (化合物38)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.95 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 4.85 (2H, s),
 5.05-5.15 (1H, m), 6.05 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
 7.22 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$),
 8.90 (1H, br), 9.40 (1H, br)

- 5 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -4.4^\circ$ ($c=0.63$, 1 規定塩酸)

2-〔2-カルバモイル-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキ
シ〕酢酸 (化合物 39)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 10 0.87 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.60-2.90 (5H, m), 4.33 (2H, s), 4.47 (1H, br s), 5.10
 (1H, br), 6.65 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
 7.05-7.20 (2H, m), 7.22 (1H, br s), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.54 (1H, br s)

2-〔2-ホルミルアミノ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキ

- 15 シ〕酢酸エチル (化合物 40)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.80-1.00 (3H, m), 2.50-4.00 (5H, m), 4.20-5.40 (3H, m), 6.60-8.70 (8H, m)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -9.6^\circ$ ($c=0.25$, 酢酸)

- 20 2-〔2-クロロ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-
-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕-5-メトキシフ
エノキシ〕酢酸 (化合物 41)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

- 25 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.30-2.60 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (1H,
 m), 3.67 (3H, s), 4.45-4.60 (2H, m), 5.09 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 6.72 (2H,
 d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -6.8^\circ$ ($c=1.00$, 酢酸)

2-〔5-クロロ-2-エトキシ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキ
シ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フ
エノキシ〕酢酸 (化合物 42)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.30-2.65 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30-4.50 (2H, m), 5.13 (1H, br s), 6.67 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.37 (1H, br)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = -7.2^\circ$ ($c = 1.10$, 1 規定塩酸)

2-〔2-(ジメチルアミノカルボニル)-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (化合物 4 3)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.96 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.81 (3H, s), 2.90-3.05 (5H, m), 3.15-3.65 (3H, m), 4.70-4.90 (2H, m), 5.05 (1H, br s), 5.90 (1H, br), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85-6.95 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 8.72 (2H, br), 9.36 (1H, br), 13.00 (1H, br)

15 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -2.7^\circ$ ($c = 0.37$, 酢酸)

2-〔2-クロロ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕-5-メチルフェノキシ〕酢酸 (化合物 4 4)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

20 0.88 (3H, d, $J=6.63\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J=8.47\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.47\text{Hz}$), 9.33 (1H, br s)

25 2-〔2, 5-ジフルオロ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (化合物 4 5)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.25-2.60 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 5.12 (1H, br s), 6.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd,

$J=11.4, 7.3\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=11.8, 7.2\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.30 (1H, br)

実施例 5

- 5 2-〔2-ヒドロキシ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (化合物 46)

- 2-〔2-ベンジルオキシ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (97 mg) の酢酸 (4 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (50%含水) (30 mg) を加え、室温、水素雰囲気下に 50 分間攪拌した。触媒をろ去後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えて不溶物をろ取し、2-〔2-ヒドロキシ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (77 mg) を得た。
- 10
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

- 0.93 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.75-2.90 (2H, m), 3.05-3.50 (3H, m), 4.12 (2H, s), 5.00 (1H, br s), 6.05 (1H, br), 6.51 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.90 (1H, br), 9.45 (1H, br)
- 20

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -3.7^\circ$ ($c = 0.27$, 酢酸)

実施例 6

- 2-〔2-ジメチルアミノ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕酢酸 (化合物 47)
- 25

N, N-ジメチル-2-〔2-ジメチルアミノ-4-〔2-〔(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル〕アミノ〕エチル〕フェノキシ〕アセトアミド (503 mg) を 1 規定水酸化ナトリウ

ム水溶液 (6.0 ml) に溶かし、室温下に 20 時間攪拌した。氷冷攪拌下に 1 規定塩酸 (6.0 ml) を加えた後、反応混合物をイオン交換樹脂 (日本練水株式会社、ダイヤイオン HP-20) を充填した中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/メタノール = 1/0 ~ 1/1) で精製し、2-〔2-ジメチルアミノ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸 (330 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.89 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.50-2.75 (8H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.05 (1H, br s), 6.40 (1H, dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$), 6.55-6.65 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)
比旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -10.9^\circ$ ($c = 1.06$, 酢酸)

実施例 7

15 2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル塩酸塩 (化合物 48)

2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル (390 mg) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に室温攪拌下、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (500 μl) を加え 15 分間攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテルを加え不溶物をろ取し、2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル塩酸塩 (400 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.96 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.90 (2H, s), 5.08 (1H, br s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.20 (3H, m), 7.40

(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = -10.3^\circ$ ($c=1.00$, エタノール)

実施例 8

- 5 2-〔2, 5-ジクロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチル塩酸塩 (化合物 49)

対応するフェノキシ酢酸誘導体を用いて、実施例 7 と同様にして 2-〔2, 5-ジクロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチル塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

0.97 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.00-3.45 (5H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.98 (2H, s), 5.07 (1H, br s), 5.97 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.85 (2H, br), 9.41 (1H, s)

比旋光度: $[\alpha]_D^{30} = -7.1^\circ$ ($c=1.04$, エタノール)

実施例 9

- 20 2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチルメタンスルホン酸塩 (化合物 50)

2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチル (770 mg) のエタノール (4 ml) 溶液に室温攪拌下、メタンスルホン酸 (79 μl) を加え 30 分間攪拌後、析出物をろ取し、2-〔2-クロロ-4-〔2-〔[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ〕酢酸エチルメタンスルホン酸塩 (220 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

0.95 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.42 (3H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.90 (2H, s), 5.00 (1H, m), 5.95 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 8.39-8.65 (2H, m), 9.39 (1H, s)

比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = -8.8^\circ$ ($c = 1.05$, メタノール)

試験例 1

10 β_2 -アドレナリン受容体刺激作用測定試験

雄性フェレット (体重 1100 ~ 1400 g) の膀胱を摘出し、長さ約 10 mm、幅約 2 mm の膀胱平滑筋標本を作製して Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37℃ で 95% の酸素と 5% の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した Krebs-Henseleit 液中に懸垂し 1 g の負荷をかけた。膀胱静止時張力は張力トランスデューサーを介して等尺性に導出して記録した。被験化合物は約 5 分毎に累積的に Magnus 管内に加えた。薬効評価は、被験化合物処置前の膀胱平滑筋の張力を 100%、フォルスコリン 10^{-5}M 処置後の最大弛緩時張力を 0% とし、50% 弛緩させるときの被験化合物濃度を EC_{50} 値として評価した。その結果は表 1 に示すとおりである。

〔表 1〕

化合物 No.	EC ₅₀ 値 (M)
24	3.1×10^{-9}
25	4.2×10^{-9}
26	1.7×10^{-6}
27	1.9×10^{-9}
28	1.9×10^{-8}
29	9.8×10^{-9}
30	6.8×10^{-8}
31	1.1×10^{-8}
33	1.6×10^{-6}
35	1.0×10^{-8}
36	1.3×10^{-7}
37	5.3×10^{-9}
38	1.6×10^{-6}
40	4.1×10^{-8}
43	3.4×10^{-7}
46	6.5×10^{-9}
47	6.3×10^{-8}
48	7.4×10^{-9}
49	7.2×10^{-10}
(R,R)-BRL-37344	1.6×10^{-8}

試験例 2

β₁-アドレナリン受容体刺激作用測定試験

- 5 SD系雄性ラット（体重250～400g）の心房を摘出し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し、0.5gの負荷をかけた。心収縮力を張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、瞬時心拍計を介して心拍数を記録し、被験化合物を累積的に添加した。薬効はイソプロ
- 10 テレノール10⁻⁸Mでの毎分の心拍数増加を100%として、毎分の心拍数を50%増加させるときの被験化合物濃度をEC₅₀値として評価した。その結果は

表 2 に示すとおりである。

[表 2]

化合物 No.	EC ₅₀ 値 (M)
24	$>10^{-4}$
25	7.0×10^{-5}
26	$>10^{-4}$
27	4.9×10^{-5}
28	3.0×10^{-5}
29	$>10^{-4}$
30	$>10^{-4}$
31	$>10^{-4}$
33	3.1×10^{-5}
35	3.8×10^{-5}
36	$>10^{-4}$
37	3.3×10^{-5}
38	5.8×10^{-5}
40	3.5×10^{-5}
43	5.8×10^{-5}
46	2.1×10^{-5}
47	$>10^{-4}$
48	1.7×10^{-5}
49	6.8×10^{-5}
(R,R)-BRL-37344	2.7×10^{-7}

試験例 3

5 β₂-アドレナリン受容体刺激作用測定試験

SD系妊娠ラット（妊娠 21 日目）の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて、縦走筋方向に幅約 5 mm、長さ約 15 mm の標本を作成し、Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37℃ で 95% の酸素と 5% の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した Locke-Ringer 液中に懸垂し、0.5 g の負荷をかけた。

- 10 子宮自動運動は、張力トランスデューサーを介して等尺性に導出して記録した。被験化合物は 5 分毎に累積的に Magnus 管内に添加した。薬効評価は、被験

化合物の添加前 5 分間の子宮収縮高の和を 100% として、各濃度での被験化合物添加後 5 分間の子宮収縮高の和と比較し、50% 抑制する被験化合物濃度を EC_{50} 値として評価した。その結果は表 3 に示すとおりである。

[表 3]

化合物 No.	EC_{50} 値 (M)
24	1.0×10^{-5}
25	1.4×10^{-5}
26	1.4×10^{-6}
27	4.9×10^{-7}
28	1.8×10^{-6}
29	3.9×10^{-6}
30	2.5×10^{-5}
31	1.9×10^{-6}
33	1.3×10^{-5}
35	1.8×10^{-6}
36	2.0×10^{-5}
37	7.6×10^{-5}
38	2.6×10^{-6}
40	1.0×10^{-6}
43	5.3×10^{-5}
46	2.1×10^{-7}
47	1.7×10^{-5}
48	5.2×10^{-7}
49	6.1×10^{-8}
(R, R)-BRL-37344	9.0×10^{-9}

5

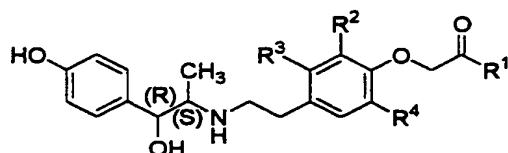
試験例 4

急性毒性試験

4 週齢の ICR 系雄性ラットに、2-[2-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル塩酸塩 2 g/kg を経口投与した後、
 10 経時的に 24 時間観察したところ、死亡例は観察されなかった。

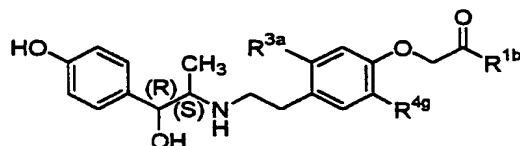
請求の範囲

1. 一般式



- 〔式中の R^1 は水酸基、低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、アミノ基、モノ
 5 またはジ低級アルキルアミノ基であり、 R^2 および R^3 はどちらか一方が水素原子、
 ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、他方が水素原子
 であり、 R^4 はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、水酸基、
 低級アルコキシ基、アルアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノま
 10 たはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルカル
 バモイル基または一般式 $-NHCO R^5$ （式中の R^5 は水素原子または低級アルキ
 ル基である）で表される基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原
 子を表し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す〕で表されるフ
 エノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15 2. 一般式



- （式中の R^{1b} は水酸基または低級アルキル基であり、 R^{3a} は水素原子、低級アル
 キル基またはハロゲン原子であり、 R^{4a} は低級アルキル基、ハロゲン原子または
 水酸基であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を表し、(S)が付
 20 された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるフェノキシ酢酸誘導体ま
 たはその薬理学的に許容される塩。

3. 2-[2-ブromo-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、2-[2-クロロ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、2-[2, 5-ジクロロ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、2-[4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2, 5-ジメチルフェノキシ]酢酸、2-[2-ヒドロキシ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、2-[2-クロロ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル、2-[2, 5-ジクロロ-4-[2-[[[(1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチルから選択される請求項2記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- 10
- 15

4. 請求項1、2または3記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

20

5. 請求項1、2または3記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤。

25

6. 請求項1、2または3記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療方法。

7. 肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造のための、請求項 1、2 または 3 記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- 5
8. 請求項 1、2 または 3 記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤としての使用。
- 10
9. 医薬組成物の必須成分としての請求項 1、2 または 3 記載のフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用を特徴とする、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療用の医薬組成物の製造方法。
- 15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.